



FI000093458B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT**

93458

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat IO C1 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 501/34

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	890722
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	15.02.89
(24) Alkuperä - Löpdag	15.02.89
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	18.08.89
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.12.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
17.02.88 DE 3804841 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Hoechst Aktiengesellschaft, 6230 Frankfurt am Main 80, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Adam, Friedhelm, Rheingaustrasse 46, 6238 Hofheim am Taunus, BRD, (DE)
2. Blumbach, Jürgen, Napean Sea Road, "Nilandri", Bombay 400 006, India, (IN)
3. Dürckheimer, Walter, Im Lerchenfeld 45, 6234 Hattersheim am Main, BRD, (DE)
4. Fischer, Gerd, 6 Johannesallee, 6230 Frankfurt am Main 80, BRD, (DE)
5. Mencke, Burghard, Hauptstrasse 2, 5409 Holzappel, BRD, (DE)
6. Isert, Dieter, Hamburger Strasse 1, 6236 Eschborn, BRD, (DE)
7. Seibert, Gerhard, Gläserweg 21, 6100 Darmstadt, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

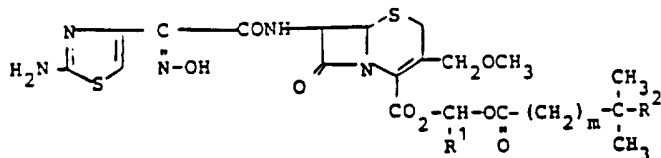
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 7-/2-(2-aminotiazol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-
iminoasetamido/-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylisäapo-
/X-(2,2-dimetyylipropionyloksi)etyyli/esterin diastereomeerin I valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar diastereomer I av
7-/2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxi-iminoacetamido/-3-(metoximetyl)-3-cefem-4-karboxylsyra-
/X-(2,2-dimetylpropionyloxi)etyl/ester

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

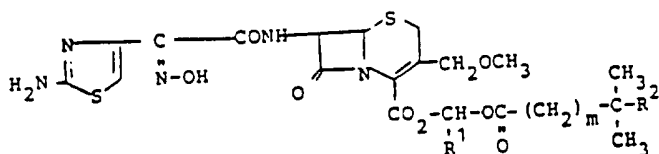
FI C 72978 (C 07D 501/34)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kefalosporiinijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen
kaava (I)



jossa m on 0 tai 1, R¹ on vety tai metyyli, R² on C₁₋₆-alkyyli, C₂₋₆-alkenyylit tai ryhmä -(CH₂)_n-OR³, jossa n on 0 tai 1 ja R³ on C₁₋₆-alkyyli, joka voi olla substituoitu fenyyllillä, tai C₃- tai C₄-alkenyylit, ja jossa HO-ryhmä on syn-asemassa ja jos m on 0 tai R¹ on vety, niin R² ei voi olla metyyli. Näitä kefalosporiinijohdannaisia voidaan käyttää bakteerien aiheuttamien infektioiden hoitoon.



vari m är 0 eller 1, R¹ är väte eller metyl, R² är C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₂₋₆-alkynyl eller gruppen -(CH₂)_n-OR³, vari n är 0 eller 1 och R³ är C₁₋₆-alkyl, som kan vara substituerad med fenyl, eller C₃- eller C₄-alkenyl, och vari HO-gruppen står i syn-ställning och, ifall m är 0 eller R¹ är väte, kan R² ej vara metyl. Dessa kefalosporinderivat kan användas vid behandlingen av infektioner, som förorsakats av bakterier.

Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen 7-[2-(2-amino-
tiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(metoksi-
metyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo-[α -(2,2-dimetyyli-
propionyylioksi)etyyli]esterin diastereomeerin I valmista-
miseksi

Keksintö koskee menetelmää uuden kefalosporiini-
diastereomeerin valmistamiseksi, joka soveltuu erityisesti
suun kautta tapahtuvaan annosteluun.

10 Vaikkakin on kehitetty lukuisia kliinisesti rele-
vantteja kefalosporiineja, joilla on laaja antibakteerinen
vaikutusspektri, niin useimmat näistä soveltuvat ainoas-
taan parenteraaliseen annosteluun, koska suun kautta ta-
pahtuvan annostelun jälkeen niiden imeytyminen on täysin
15 riittämätöntä. Useissa tanauksissa on kuitenkin toivotta-
vaa antaa potilaalle tehokkaita suun kautta annosteltavia
antibiootteja.

Tähän mennessä tunnetut kefalosporiini-antibiootit
eivät kuitenkaan täytä kaikkia tällaiselle lääkeaineelle
20 asetettavia vaatimuksia; niillä täytyy nimittäin olla hyvä
antibakteerinen teho grampositiivisiin (erityisesti stafy-
lokokkeihin) ja gramnegatiivisiin taudinaiheuttajiin, ja
samanaikaisesti niiden täytyy imeytyä hyvin mahalaukun ja
suoliston alueelta.

25 Joissakin tapauksissa on onnistuttu parantamaan ke-
falosooriinin imeytymistä suolistosta esteröimällä 4-kar-
boksyyli-ryhmä. Koska kefalosporiiniestereillä itsellään ei
yleensä ole antibioottista vaikutusta, täytyy esterikom-
ponentti valita siten, että imeytymisen jälkeen esterihä-
joaa kehon omien entsyymien, kuten esteraasien, vaikutuk-
30 sesta jälleen nopeasti ja täydellisesti vapaan karboksyy-
li-ryhmän sisältäväksi kefalosporiiniksi.

Se, miten tehokkaasti kefalosporiinit imeytyvät
suolistosta, riippuu suurelta osin kefalosporiinin ja kul-
loisenkin esterikomponentin kemiallisesta rakenteesta. Jo
35

pienetkin rakenteelliset variaatiot kefalosporiinien perusrakenteessa tai esterikomponentissa voivat vaikuttaa imeytymiseen. Sopivien komponenttien löytäminen perustuu puhtaasti kokemukseen.

5 Niinpä esimerkiksi happamen substituentin liittäminen aminotiatsolyylikefalosporiinien 7 β -sivuketjuun, kuten on laita esim. kefiksiimissä, johtaa suolistosta imeytyvään yhdisteeseen, kun taas yhdisteet, jotka sisältävät neutraaleja sivuketjuja, esimerkkinä kefuroksiimi, imeytyvät suolistosta ainoastaan esilääke-estereinä. Annos-vai-
10 kutus-suhde ei tällöin useinkaan ole lineaarinen, ja saavutetut terapeuttiset seerumipitoisuudet eivät ole tyydyttäviä. Muita aminotiatsolyylikefalosporiinien ryhmään kuuluvia estereitä on mainittu esimerkiksi EP-julkaisuissa 29
15 557, 34 536, 49 119 ja 134 420.

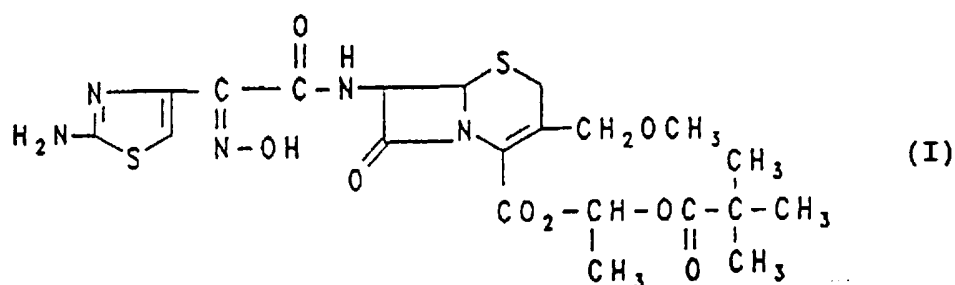
 Eri eläinlajeilla suoritetuissa systemaattisissa in vivo -tutkimuksissa löydettiin nyt pieni ryhmä suun kautta annosteltavia kef-3-eemi-4-karboksyylihappoestereitä,
joilla on riittävä kemiallinen stabiliteetti ja jotka
20 imeytyvät erinomaisen lipideihin ja veteen liukenevuutensa johdosta nopeasti ja terapeuttisesti huomattavissa määrin mahalaukun ja suoliston alueelta.

 Suomalaisessa patenttijulkaisussa 72 978 esitetään rakenteeltaan läheisiä yhdisteitä, jotka ovat diastereomeeriseoksena. Julkaisussa ei kuitenkaan kuvata diastereomeerien erottamista eikä puhdistusta, eikä siinä myöskään kuvata niiden käyttöä. Esillä olevan keksinnön mukaisesti valmistetun 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyyli-
30 lihappo-[α -(2,2-dimetyylipropionyylioksi)etyyli]esterin diastereomeerin I on osoitettu olevan oleellisesti paremmat farmakokineettiset ominaisuudet kuin diastereomeerin 1:1-seoksella.

 Keksinnön kohteena on siis menetelmä 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(metoksi-
35

metyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo-[α -(2,2-dimetyyli-propionyylioksi)etyyli]esterin diastereomeerin I valmistamiseksi, jolla on kaava

5



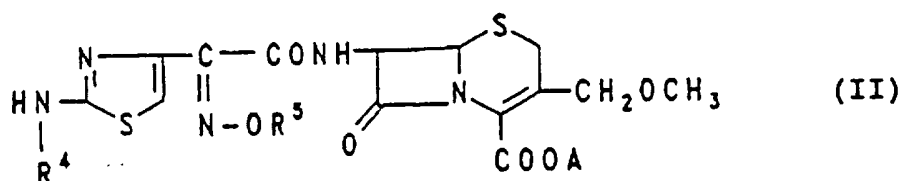
10

ja sen fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, jolloin menetelmälle on tunnusomaista, että

15

(a) yhdiste, jolla on kaava

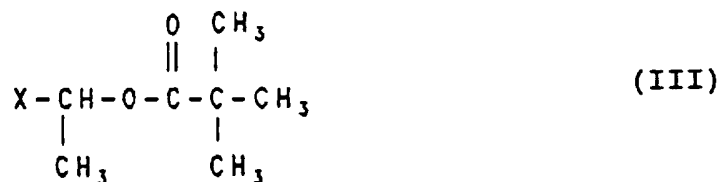
20



25

jossa R⁴ on aminoryhmän suojaryhmä, R⁵ on helposti lohkaistava ryhmä ja A on kationi, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

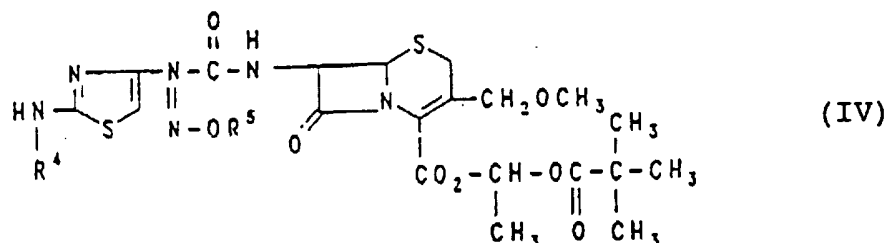
30



35

jossa X on poistuva ryhmä, yhdisteen, jolla on kaava

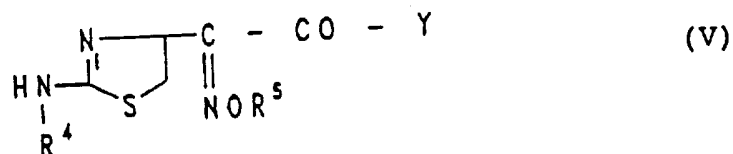
5



10 jossa R^4 ja R^5 ovat edellä määritellyt, diastereomeeriseokseksi, minkä jälkeen diastereomeerit erotetaan toisistaan kromatografisesti, tai

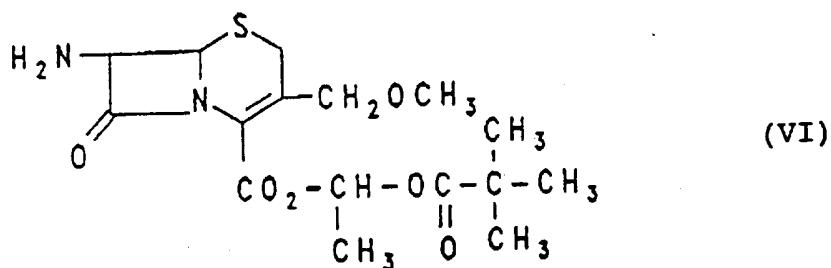
(b) yhdiste, jolla on kaava

15



20 jossa R^4 :llä ja R^5 :llä on edellä oleva merkitys ja Y on aktivoiva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

25



30

tai tämän yhdisteen suolan kanssa kaavan IV mukaisen yhdisteen diastereomeeriseokseksi, minkä jälkeen diastereomeerit erotetaan toisistaan kromatografisesti, ja vähemmän poolisen kaavan IV mukaisen diastereomeerin ryhmät R^4

35

ja R^5 lohkaistaan käsittelemällä trifluorietikkahapolla, muurahaishapolla tai laimealla suolahapolla, ja

haluttaessa saatu yhdiste muutetaan fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi että

5 Yleisissä kaavoissa II, IV ja V R^4 merkitsee peptidi- ja kefalosporiinikemiasta tunnettua aminosuojaryhmää, edullisesti formyyliä, klooriasetyyliä, bromiasetyyliä, triklooriasetyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä, tert.-butoksikarbonyyliä tai trityyliä ja R^5 on samoin peptidi- ja
10 kefalosporiinikemiasta tunnettu helposti lohkaistava ryhmä, edullisesti bentshydriyli, trityyli, tetrahydropyranyyli tai 1-metoksi-1-metyylietyyli. Erityisen edullisesti R^4 merkitsee trityyliä ja R^5 trityyliä ja 1-metoksi-1-metyylietyyliä.

15 Kaavassa III X merkitsee esteröintireaktiossa yleisesti tunnettua poistuvaa ryhmää, kuten esimerkiksi klooria, bromia, jodia, fenyylisulfonyylioksia, p-tolueenisulfonyylioksia tai metyylisulfonyylioksia, edullisesti klooria, bromia tai jodia, erityisesti jodia.

20 Emäksinä, jotka ovat kationin A perustana yleisessä kaavassa II, mainittakoon esim. natriumvetykarbonaatti, kaliumvetykarbonaatti, natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, mahdollisesti substituoidut, alkyloidut amiini-emäkset, kuten esim. trimetyyliamiini, trietyyliamiini,
25 di-isopropyyliamiini, etyyliidi-isopropyyliamiini, N,N-dimetyylianiiliini, N,N-dimetyylibentsyyliamiini, 1,5-diatsabisyklo[4,3,0]non-5-eeni (DBN), 1,8-diatsabisyklo[5,4,0]-undek-7-eeni (DBU), pyrdidiini, pikoliini tai 2,6-dimetyylipyridiini. Edullisena pidettyjä emäksiä ovat natrium- tai kaliumvetykarbonaatti, natrium- tai kaliumkarbonaatti,
30 trietyyliamiini, N,N-dimetyylianiiliini, DBN tai DBU.

Antamalla vapaiden karboksyylihappojen reagoida näiden emästen kanssa saadaan yleisen kaavan II mukaisia suoloja, joissa A on kationi, kuten esimerkiksi natrium
35 tai kalium, mutta myös magnesium tai kalsium tai mahdol-

lisesti substituoitu alkyloitu ammoniumioni, kuten esimerkiksi ammonium, trimetyyliammonium, trietyyliammonium, tetrabutyyliammonium, di-isopropyyliammonium, etyyliidiisopropyyliammonium, diatsabisyklo[0,3,4]nonenium tai diatsabisyklo[0,4,5]undekenium. Edullisesti A merkitsee natriumia, kaliumia, trietyyliammoniumia, N,N-dimetyylianiiliniumia sekä DBN- ja DBU-iona.

Kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan III mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan suorittaa orgaanisessa liuottimessa noin -20 - +50 °C:ssa, edullisesti noin 0 °C:n ja huoneen lämpötilan välisessä lämpötilassa. Liuotuottimina voidaan käyttää esim. ketoneja, kuten esimerkiksi asetonia tai metyylietyyliketonia, N,N-dimetyyli-formamidia (DMF), N,N-dimetyyliasetamidia (DMA), N-metyyllipyrrolidonia tai dimetyylisulfoksidia (DMSO). Edullisia ovat DMF, DMA, N-metyyllipyrrolidoni ja DMSO. Erityisen edullisena pidetään DMF:ää.

Ryhmiä R^4 ja R^5 lohkaiseminen saaduista kaavan IV mukaisista yhdisteistä tapahtuu peptidi- ja kefalosporiinikemiasta sinänsä tunnetulla tavalla, esimerkiksi trifluorietikkahapolla, laimennetulla suolahapolla, edullisesti muurahaishapolla lisäten hieman vettä.

Jos kaavan V mukaisen yhdisteen annetaan reagoida kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa, niin tällöin Y on karboksyyli ryhmää aktivoiva ryhmä, kuten tiedetään peptidi- ja kefalosporiinikemiasta vastaavien reaktioiden ollessa kyseessä, esimerkiksi halogenidi, edullisesti kloridi, aktivoiva esteriryhmä, joka sisältää esimerkiksi 1-hydroksibentsotriatsolin, tai seosanhydridi, joka sisältää esimerkiksi bentseenisulfonihapon tai tolueenisulfonihapon. Karboksyyli ryhmän aktivoiminen on myös mahdollista suorittaa kirjallisuudesta tunnetulla tavalla lisäämällä kondensaatioainetta, kuten esimerkiksi karbodi-imidiä.

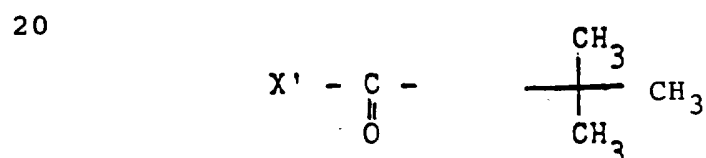
Yleisen kaavan VI mukaista yhdistettä voidaan käyttää sellaisenaan tai suolana, esimerkiksi tosylaatina,

hydrokloridina tai hydrojodidina, jolloin kiteisten suolojen käyttö voi olla edullista tuotteiden puhtauteen nähden.

5 Kaavan V mukaisten yhdisteiden reaktio kaavan VI mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan suorittaa orgaanisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi metyleenikloridissa, kloroformissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa, dimetyyliformamidissa, dimetyyliasetamidissa tai vedessä tai myös näiden liuottimien seoksissa.

10 Asylointireaktio voidaan suorittaa tarkoituksenmukaisesti noin -50 °C:een ja noin +50 °C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti -40 - + 30 °C:ssa, mahdollisesti emäksen, kuten esimerkiksi trietyyliamiinin tai pyridiinin, läsnä ollessa. Emäksen lisäystä käytetään kondensaatiossa vapautuvien happamien komponenttien sitomiseksi.

15 Kaavan III mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla siten, että yhdisteiden, joilla on yleinen kaava



25 jossa X' on poistuva ryhmä, annetaan reagoida aldehydien kanssa, joilla on kaava

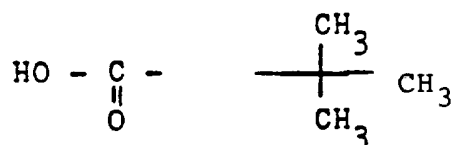


30 jossa R¹ on metyyyli. X' merkitsee edullisesti bromia tai klooria. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti orgaanisessa liuottimessa, kuten halogenoidussa hiilivedyssä, esimerkiksi metyleenikloridissa tai kloroformissa, katalyytin, kuten esimerkiksi sinkkikloridin tai alumiiniklo-

35

ridin läsnä ollessa lämpötilan ollessa tarkoituksenmukaisesti -10 - +10 °C.

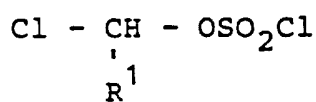
Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa X on kloori, voidaan valmistaa vaihtoehtoisesti siten, että karboksyylihapon, jolla on kaava



10

jonka valmistusta kuvataan julkaisussa "J. Amer. Chem. Soc. 70, s. 1153", annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava

15



20

jossa R¹:llä on edellä ilmoitettu merkitys ja jonka valmistusta kuvataan julkaisussa "Synthetic Communication 14, s. 857", emäksen, kuten esimerkiksi natriumkarbonaatin, kaliumkarbonaatin, natriumvetykarbonaatin, tai kaliumvetykarbonaatin, edullisesti natriumvetykarbonaatin, läsnä ollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti 0 °C:n ja huoneen lämpötilan välisessä lämpötilassa kaksifaasiseoksessa, joka koostuu edullisesti vedestä ja klooratusta hiilivedystä, kuten esim. metyleenikloridista tai kloroformista, faasinsiirtokatalyytin, kuten esimerkiksi tetrabutyyliammoniumvetysulfaatin, läsnä ollessa.

30

Kaavan III mukaisia lähtöyhdisteitä voidaan myös valmistaa suorittamalla halogeeninvaihto. Näin saadaan esimerkiksi kaavan III mukainen yhdiste, jossa X on jodi, antamalla vastaavan yhdisteen III, jossa X on kloori tai

35

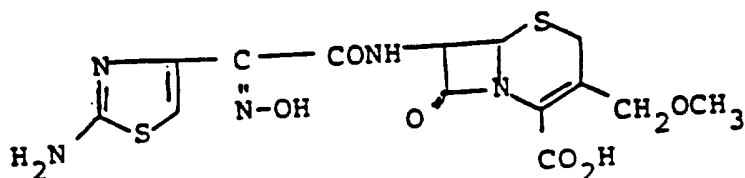
bromi, reagoida jodidisuolan, kuten esim. natriumjodidin kanssa.

Yleisen kaavan II mukaisten lähtöyhdisteiden valmistus on kuvattu patenttijulkaisussa EP-34 536.

5 Yleisen kaavan V mukaisten lähtöyhdisteiden valmistus aktivoitua karboksyylihappoa käyttäen tapahtuu kirjallisuudesta tunnetulla tavalla sekä kaavan VI mukaisiin yhdisteisiin johtava esteröinti samalla tavalla kuin kuvattiin yleisen kaavan IV mukaisten esterien valmistuksen
10 yhteydessä.

Yleisen kaavan I mukaisella kefalosporiinidiastreomeerillä ja sen suoloilla on useita fysikaaliskemiallisia ja biologisia ominaisuuksia, joiden ansiosta ne ovat arvokkaita, oraalisesti annosteltavia kefalosporiini-antibiootteja. Ne ovat stabiileja, värittömiä ja tavallisiin
15 orgaanisiin liuottimiin hyvin liukenevia yhdisteitä, jotka imeytyvät suolistosta ja pilkkoutuvat seerumissa nooesti antibioottisesti aktiiviseksi kefalosporiinijohdannaiseksi, jolla on kaava

20



25

ja soveltuvat tämän johdosta erinomaisesti bakteerien aiheuttamien infektiotautien, kuten esimerkiksi hengitystieinfektion tai urogenitaalseudun infektioiden hoitoon.

30

Keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan annostella suun kautta tavanomaisina farmaseuttisina valmisteina, kuten esim. kaoseleina, tabletteina, jauheina, siirappeina tai susoensioina. Annostus on riippuvainen potilaan iästä, oireista ja painosta sekä hoidon kestosta.
35 Annos on yleensä noin 0,2 g - 5 g päivässä, edullisesti

noin 0,5 - 3 g päivässä. Yhdisteet annostellaan edullisesti kerta-annoksiin jaettuina, esimerkiksi 2 - 4 kertaa päivässä, jolloin kerta-annos voi sisältää esimerkiksi 50 - 500 mg vaikuttavaa ainetta.

5 Suun kautta annosteltavat valmisteet voivat sisältää tavanomaisia kantaja-aineita ja/tai laimennusaineita. Niinpä esimerkiksi kapselien ja tablettien kohdalla tulevat kyseeseen sideaineet, kuten esim. gelatiinit, sorbitoli, polyvinyylipyrrolidoni tai karboksimeetyyliselluloosa, 10 laimennusaineet, kuten esim. laktoosi, sokeri, tärkkelys, kalsiumfosfaatit tai polyetyleeniglykoli, liukuaineet, kuten esim. talkki tai magnesiumstearaatti, nestemäisten valmisteiden kohdalla, esimerkiksi vesipitoisten tai öljymäisten suspensioiden kohdalla, tulevat kyseeseen siirapit 15 tai vastaavat valmistemuodot.

Seuraavien esimerkkien on tarkoitus selventää keksintöä lähemmin, rajoittamatta sitä kuitenkaan niihin.

A. Lähtöaineiden valmistus

Valmistusesimerkki 1

20 1-kloorietyyli-klooririkkihappoesteri

18 ml klooririkkihappoa tiputetaan 0 °C:ssa 15 minuutin sisällä 36 g:aan kloorimuuraishappo-1-kloorietyyliesteriä. Seosta sekoitetaan kiivaasti niin kauan, kunnes kaasun kehittyminen on lakannut (noin 4 tuntia). Seosta 25 ravistellaan 500 ml:aa jäävesi/metyleenikloridia (1:1) käyttäen, orgaaninen faasi erotetaan ja vesipitoinen faasi uutetaan vielä kaksi kertaa kulloinkin 150 ml:llaa etyleenikloridia. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään kaksi kertaa kulloinkin 300 ml:lla kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja kerran 300 ml:lla kyllästettyä natriumkloridiliuosta, kuivataan magnesiumsulfaattilla, haihdutetaan ja jäännös tislataan vakuumissa.

30 Kp. (10):49 - 50 °C, saanto 20 g.

Valmistusesimerkki 2

35 a) Metoksi-pivaliinihappo

1 Vaihe

8,8 g natriumhydridisuspensiota (60 %) suspendoi-
tiin 200 ml:aan kuivaa dimetyyliformamidia ja hitaasti li-
sättiin 29,2 g hydroksipivaliinihappoetyyliesteriä. Sekoi-
tettiin edelleen 1/2 tunnin ajan ja lopuksi tiputettiin
28,4 g metyylijodidia 40 ml:ssa dimetyyliformamidia. Sen
jälkeen kun oli sekoitettu edelleen 1 tunnin ajan huoneen
lämpötilassa, kaadettiin 1500 ml:aan jäävettä ja uutettiin
eetterillä. Eetterifaasit pestiin useita kertoja vedellä,
1 N suolahapolla ja lopuksi vedellä, kuivattiin natrium-
sulfaatilla, haihdutettiin rotaatiohaiduttimessa ja saatu
esteri tislattiin vakuuissa.

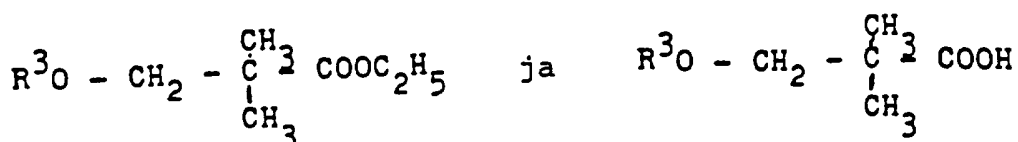
Kp. (10): 53 - 55 °C; 53-%:inen saanto.

2. Vaihe

23,2 g vaiheen 1 esterä liuotettiin 50 ml:aan me-
tanolia, lisättiin 14,5 ml 10 N kalilipeää ja kuumennet-
tiin 1 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Jäähdyttämisen
jälkeen laimennettiin 50 ml:lla vettä ja saatettiin happa-
meksi 2 N suolahapolla pH-arvoon 2. Liuotin haihdutettiin
rotaatiohaiduttimessa erilleen, ja jäännös uutettiin
useita kertoja eetterillä. Sen jälkeen kun oli kuivattu
natriumsulfaatilla ja eetteri oli haihdutettu erilleen
rotaatiohaiduttimessa, saatu karboksyylihappo tislattiin
vakuuissa.

Kp. (10): 101 - 105 °C: 64-%:inen saanto.

Valmistusesimerkin 2a mukaisesti saatiin taulukossa
1 esitettyjä etyyliestereitä (vaihe 1) ja karboksyylihap-
poja (vaihe 2), joilla on yleiset kaavat



Taulukko 1

2	R ³	Vaihe 1			Vaihe 2		
		%	Kp. (torria)		%	Kp. (torria)	
b	-C ₂ H ₅	33	70°	(13)	68	110-6°	(10)
c	-CH ₂ -CH=CH ₂	48	73-6°	(8)	71	124	(10)
d	-C ₄ H ₉	32	95-8°	(9)	74	82-7°	(0,4)
e	-CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂	54	79-88°	(8)	84	138°	(10)
f	-CH ₂ -C ₆ H ₅	55	132-8°	(8)	98	F: 71-2	

Valmistusesimerkki 3

a) 2,2-dimetyyli-3-fenyylipropionihappo

Vaihe 1.

2,2-dimetyyli-3-fenyylipropionihappoetyyliesteri

Liuokseen, jossa oli 5,3 ml (7 g, 36 mmol) bromiisovoihappoetyyliesteriä 20 ml:ssa tetrahydrofuraania, tiputettiin -75 - -70 °C:ssa 25 ml 1,6 M n-butyylilitiumliuosta n-heksaanissa. Sitten lämmitettiin -20 °C:een, tiputettiin 6,42 ml (9,43 g, 54 mmol) bentsyylibromidia ja sekoitettiin vielä 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Lopuksi reaktioseokseen lisättiin laimennettua rikkihaopoa ja uutettiin kaksi kertaa eetterillä. Orgaaninen faasi pestiin vedellä, kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin vakuumissa. Raakatuote (6,6 g) puhdistettiin tislamalla. Saanto: 4 g (57 %) (Kp₉ = 115 - 120 °C).

Vaihe 2.

2,2-dimetyyli-3-fenyylipropionihappo

Liuosta, jossa oli 1 g (20 mmol) 2,2-dimetyyli-3-fenyylipropionihappoetyyliesteriä (vaihe 1) ja 3,5 g (61 mmol) kaliumhydroksidia 15 ml:ssa metanolia, kuumennettiin 2 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen lisättiin 50 ml vettä ja uutettiin kaksi kertaa eetterillä. Vesipi-

toinen faasi saatettiin happameksi kons. suolahapolla, uutettiin vielä kerran eetterillä, orgaaninen faasi kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislamalla vakuumissa.

5 Saanto: 2,4 g (70 %).

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz; CDCl_3): δ = (ppm)

1,2, s, 6H

3,85, s, 2H

7,1 s, 5H.

10 Valmistusesimerkin 3a) mukaisesti saatiin:

b) 2,2-dimetyyli-4-pentiinihappo

Vaihe 1

2,2-dimetyyli-4-pentiinihappoetyyliesteri

15 Käytetyt määrät: 14,7 ml (0,1 m, 19,5 g) bromiisovoihappoa, 75 ml 1,6 N n-butyylilitiumliuosta n-heksaanissa, 40 ml tetrahydrofuraania, 17,85 g propargyyli-bromidia. Saanto: 11 g (72 %).

Vaihe 2

2,2-dimetyyli-4-pentiinihappo

20 Käytetyt määrät: raakatuote (vaihe 1), 30 ml metanolia, 16,8 g (0,3 m) kalilipeätä. Saanto; 7,3 g (58 %) ($K_{p33} = 117\text{ }^\circ\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) =

10,1, leveä, s, 1H

25 2,46, d, 2H

2,03, t, 1H

1,32, s, 6H

Valmistusesimerkki 4

30 a) α -(2,2-dimetyylipropionihappojodietyyliesteri

35 Liuokseen, jossa oli 7,5 g (50 mmol) natriumjodidia 50 ml:ssa vedetöntä asetonitriiliä tiputetaan $0\text{ }^\circ\text{C}$:ssa 2,8 ml (50 mmol) asetaldehydia 10 ml:ssa vedetöntä asetonitriiliä. Lopuksi lisättiin 6,2 ml (50 mmol) 2,2-dimetyyli-propionihappokloridia 10 ml:ssa asetonitriiliä ja sekoi-

tettiin edelleen 2 tunnin ajan 0 °C:ssa. Kellertävä liuos lisättiin tämän jälkeen 200 ml:aan jäävettä ja uutettiin 250 ml:lla pentaania. Orgaaninen faasi pestiin kulloinkin kerran vedellä, 10-%:isella natriumbisulfiittiliuoksella ja kyllästetyllä keittosuolaliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun liuotin oli poistettu tislamalla vakuumissa (20 °C haudelämpötila), saatiin 7,9 g kellertävää öljyä.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1,25 (9H, s, tert-butyyli), 2,15 (3H, q, CH-CH₃), 6,8 (1H, q, CH-CH₃).

b) 2,2-dimetyylivoihappojodimetyyliesteri

Liuokseen, jossa oli 10,5 g (90 mmol) 2,2-dimetyylivoihappoa 900 ml:ssa metyleenikloridi/vesi-seosta 25 (1+1) lisättiin hitaasti 30 g (354 mmol) natriumvetykarbonaattia ja lopuksi 3,1 g tetrabutyyliammoniumvetysulfaattia. Lopuksi tiputettiin liuos, jossa oli 18 g kloorisulfonihappokloorimetyyliesteriä 100 ml:ssa metyleenikloridia, ja kaksifaasiseosta sekoitettiin edelleen voimakkaasti +40 °C:ssa. Kaasunkehittymisen päätyttyä (noin 4,5 tunnin kuluttua) faasit erotettiin, vesipitoinen liuos uutettiin kaksi kertaa metyleenikloridilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislamalla. Saatiin 11,8 g (72 %) kloorimetyyliesteriä. 11,8 g (72 %) kloorimetyyliesteriä.

¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,85 (3H, t, CH₃CH₂), 1,2 (6H, s, 2 x CH₃), 1,5 (2H, q, CH₂CH₃), 5,7 (2H, s, CH₂-Cl).

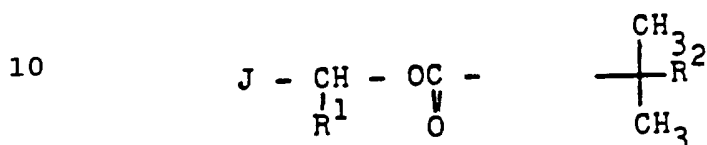
30

11,6 g (71 mmol) 2,2-dimetyylivoihappokloorimetyyliesteriä liuotettiin 150 ml:aan asetonia, lisättiin 12 g (80 mmol) natriumjodidia ja kuumennettiin 1 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Tämän jälkeen suodatettiin, haihdutettiin ja jäännös liuotettiin etikkaesteriin. Orgaaninen liuos pestiin peräjälkeen 5-%:isella natriumbisulfiitti-

35

liuoksella ja vedellä ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Sen jälkeen kun liuotin oli poistettu tislaamalla, saatiin 12,4 g (68 %) jodimetyyliesteriä sitruunankeltaisena öljynä, jota käsiteltiin edelleen ilman eri ouhdistusta.

- 5 Valmistusesimerkkien 4a) ja 4b) mukaisesti saatiin taulukossa 2 esitetty keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetty esteri, jolle on yleinen kaava



- 15 Estereiden annettiin reagoida niiden suuren herkkyyden johdosta edelleen ilman eristämistä.

Valmistuesimerkki 5

7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksiiminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylimahappo

- 20 Vaihe 1

2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoetikkahappokloridi

- 25 46,5 g (60 mmol) 2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoetikkahappotrietyyliammoniumsuo-
laa liuotettiin 400 ml:aan vedetöntä metyleenikloridia ja
jäähdytettiin -70 °C:een. Tähän tiputettiin liuos, jossa
oli 12,3 g (60 mmol) fosforipentakloridia 200 ml:ssa ve-
detöntä metyleenikloridia siten, että lämpötila ei kohoa
yli -60 °C:een. Tämän jälkeen sekoitettiin vielä 1 tunnin
30 ajan tässä lämpötilassa ja sitten liuos haihdutettiin pi-
kaisesti vakuumissa. Lisättiin vielä kaksi kertaa kulloin-
kin 100 ml metyleenikloridia ja haihdutettiin rotaatio-
haihduttimessa.

Vaihe 2

- 35 7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityy-

lioksiiminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo

Liuos, joka koostui vaiheen 1 tuotteesta 50 ml:ssa metyleenikloridia ja 400 ml:ssa asetonia, tiputettiin 0 °C:een jäädytettyyn liuokseen, jossa oli 18 g 7-amino-3-metoksimetyyli-kef-3-eemi-4-karboksyylihappoa 400 ml:ssa asetoni/vettä (1:1) ja johon oli aikaisemmin lisätty 5,6 g (66 mmol) natriumvetykarbonaattia ja 18 ml (132 mmol) trietyyliamiinia. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 2 tunnin ajan 0 °C:ssa, pH saatettiin 1 N suolahapolla arvoon 4 ja uutettiin kaksinkertaisella määrällä etikkaesteriä. Lopuksi faasit erotettiin orgaaninen liuos uutettiin 5-%:isella kaliumvetysulfaattiliuoksella. Sen jälkeen kun oli kuivattu magnesiumsulfaattilla, haihdutettiin, jäännös liuotettiin 150 ml:aan metyleenikloridia ja voimakkaasti sekoittaen tiputettiin 1,8 litraan di-isopropyylieetteriä. Imusuodatuksen jälkeen saatiin 45,7 g (85 %) otsikonyhdistettä.

B. Suoritus-esimerkit:

20 Esimerkki 1

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionylylioksi)etyyliesteri

Menetelmävaihtoehto a)

25 Vaihe 1

7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksiiminoasetamido]-3-metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionylylioksi)etyyliesteri

Liuokseen, jossa oli 14 g (15,6 mmol) 7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-trityylioksi-iminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa 300 ml:ssa vedetöntä dimetyyliformamidia, lisättiin 1,07 g (7,7 mmol) kaliumkarbonaattia ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa, kunnes suola oli liuennut. Tämän jälkeen jäädytettiin jäähauteella ja lisättiin 5,1 g α -2,2-dimetyyli-

propionihappojodietyyliesteriä. Sekoitettiin vielä 2 tuntia 0 °C:ssa, liuotin poistettiin tislamalla vakuuissa ja jaettiin etikkaesterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, liuos haihdutettiin, ja kiinteä jäännös kromatografoitiin (SiO₂: tolueeni/EE = 10+1). Saatiin 4,0 g puhdasta otsikon yhdistettä molempien diastereomeerien seoksena.

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,22 (9H, s, C(CH₃)₃), 1,55 (3H, d, CH₃), 3,3 (3H, s, OCH₃), 3,4 (2H, AB, J = 16 Hz, SCH₂), 4,30 (2H, s, CH₂OCH₃), 5,05 (1H, d, 6-H), 6,08 (1H, m, 7-H), 6,4 (1H, leveä s, tiatsoli-H), 6,9 (1H, q, OCH-CH₃), 7,1-7,4 (32H, aromat. H, 2 x NH).

15 Vaihe 2

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-imino-asetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo-α-(2,2-dimetyyllipropionyylioksi)etyyliesteri

4,0 g vaiheessa 1 saatua yhdistettä liuotettiin huoneen lämpötilassa 60 ml:aan muurahaishappoa, lisättiin 15 ml vettä ja sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Reaktion päätyttyä imusuodatettiin, liuos haihdutettiin, lisättiin tolueenia ja liuotin tislattiin. Hartsimaista jäännöstä sekoitettiin seoksessa, joka koostui di-isopropyylieetteristä ja dietyylieetteristä. Saatiin 2,2 g haluttua otsikonyhdistettä molempien diastereomeerien seoksena.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,15 (9H, 2 x s, tert.-butyyli) 1,5 (3H, dd, CH-CH₃), 3,2 (3H, 2 x s, OCH₃), 3,55 (2H, m, S-CH₂-), 4,15 (2H, d, CH₂-OCH₃), 5,2 (1H, dd, J = 6Hz, H-6), 5,85 (1H, m, H-7), 6,65 (1H, s, tiatsoli-H), 6,9 (1H, m, O-CH-O), 7,1 (2H, leveä s, NH₂), 9,45 (1H, d, J = 8 Hz, -NH), 11,3 (1H, s, oksiimi-H).

Menetelmävaihtoehto)

Esivaihe

2-(2-trietyyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoetikkahappo-p-tolueenisulfonihappoanhydridi

Suspensioon, jossa oli 6 g (10 mmol) 2-(2-trietyyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksi)-etoksi-iminoetikkahappotrietyyliammoniumsuolaa 30 ml:ssa asetonia, lisättiin 2,1 g (11 mmol) p-tolueenisulfonihappokloridia ja sekoitettiin 1,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Lopuksi lisättiin 40 ml dietyylieetteriä, jäähdytettiin -10 °C:een ja tämän jälkeen imusuodatettiin. Tuote pestiin vielä 3 kertaa kulloinkin 20 ml:lla eetteriä ja kuivatettiin. Saatiin 10 g tuotetta, joka koostui otsikon yhdisteen ja trietyyliamiinihydrokloridin seoksesta ja jota käsiteltiin edelleen ilman eri puhdistusta.

Vaihe 1

7-[2-(2-trietyyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionyylioksi)etyyliesteri

0,73 g (3 mmol) 7-amino-3-metoksimetyyli-kef-3-eemi-4-karboksylihappoa suspendoitiin 30 ml:aan metyleenikloridia ja lisättiin 0,37 ml (2,4 mmol) 1,8-diatsabisyklo-(5,4,0)-undek-7-eeniä 0 °C:ssa. Muodostunutta liuosta sekoitettiin edelleen vielä 30 minuutin ajan, lopuksi tiputettiin 0,79 g (3,3 mmol) α -2,2-dimetyylipropionihappojodietyyliesteriä (valmistusesimerkki 4) ja sekoitettiin edelleen 2 tunnin ajan tässä lämpötilassa. Tämän jälkeen lisättiin 1,9 g (2,4 mmol) esivaiheessa saatua seosanhydridiä ja liuosta pidettiin 1,5 tunnin ajan 0 °C:ssa.

Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin tislaamalla vakuumissa, ja jäännös kromatografoitiin (SiO₂;tolueeni/-etikkaesteri=1:1). Saatiin 1,1 g (62 %) haluttua yhdistettä molempien diastereomeerien seoksena.

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 1,15 (9H, 2 x s, tert.-butyyli) 1,36 (6H, s, O-C-CH₃)₂, 1,51 (3H, dd, CH-CH₃), 3,1 (3H, s, C(CH₃)₂-OCH₃), 3,20 (3H, s, OCH₃), 3,58 (2H, AB, J = 16 Hz, SCH₂-), 4,12 (2H, d, CH₂OCH₃), 5,18 (1H, AB, J = 8 Hz, 6-H), 5,85 (1H, m, 7-H), 6,70 (1H, s, tiat-soli-H), 6,9 (1H, m, -OCO-O), 7,15 - 7,4 (16 H, m, aromat. H ja NH). 9,5 (1H, d, -NHCO).

Vaihe 2

10 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(2)-hydroksi-imino-asetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihap-po-α-(2,2-dimetyylipropionyylioksi)etyyliesteri

1 1 g (1,2 mmol) vaiheessa 1 saatua yhdistettä liuo-tettiin 15 ml:aan muurahaishappoa ja lopuksi lisättiin 3 ml vettä. Sen jälkeen kun oli pidetty 1 tunnin ajan 0 °C:ssa, imusuodatettiin muodostuneesta trifenyylikarbinolista erilleen ja suodos haihdutettiin vakuumissa. Jäännökseen lisättiin useita kertoja tolueenia ja haihdutettiin uudelleen rotaatiohaihduttimessa. Lopuksi raakatuote liuotettiin etikkaesteriin, uutettiin kyllästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin rotaatiohaihduttimessa. Jäännöstä hierrettiin dietyylieetterinkanssa. Saatiin 340 g (57 %) otsikonyhdistettä, joka on kaikilta ominaisuuksiltaan identtinen menetelmävaihtoehdon a) mukaan saadun tuotteen kanssa.

Vaiheessa 1 voidaan käyttää kefeemikarboksyylihap-poesterin sijasta myös sen tosylaatia, jota voidaan valmistaa seuraavasti:

30 Suspensioon, jossa oli 2,44 g (10 mmol) 7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappoa 100 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, lisättiin 1,5 ml (10 mmol) 1,8-diatsabisyklo-(5,4,0)-undek-7-eeniä (DBU), ja muodostunutta liuosta sekoitettiin edelleen 30 minuutin ajan huoneen lämpötilassa. Lopuksi tiputettiin 0 °C:ssa 2,6 g

(10 mmol) α -2,2-dimetyylipropionihappojodietyyliesteriä ja sekoitettiin edelleen huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan. Haihdutettiin, jäännös liuotettiin etikkaesteriin ja uutettiin vesipitoisella natriumbikarbonaattiliuoksella. Or-

5 gaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla, ja tämän jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla vakuuissa. Saa-
tiin 2,7 g raakatuotetta, joka liuotettiin 13 ml:aan etik-
kaesteriä ja johon lisättiin sekoittaen liuos, jossa oli
1,8 g p-tolueenisulfonihappoa 13 m:ssa etikkaesteriä. Ly-

10 hyen ajan kuluttua tapahtui kiteytyminen. Sekoitettiin
vielä 10 minuutin ajan, lisättiin 10 ml dietyyliesteriä,
imusuodatettiin, pestiin pienellä määrällä etikkaesteriä
ja dietyylieetteriä, ja näin saatiin 1,0 g tosylaattia.
Sp: 160 °C (hajoten).

15

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,15 (9H, s, tert.-bu-
tyyli) 1,52 (3H, dd, CH-CH₃), 2,3 (3H, s, C₆H₅-CH₃), 3,25
(2H, s, OCH₃), 3,7 (2H, J = 20 Hz, SCH₂-), 4,2 (2H, s, CH₂-
OCH₃), 5,75 (2H, 2 x dd, 6-H) ja 7-H), (1H, q, OCH-CH₃),
20 7,15 ja 7,43 (4H, 2 x d, arom. H).

Menetelmävaihtoehto c)

Esivaihe 1

25 7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksyyli-
happo- α -(2,2-dimetyyli-propionyylioksi)-etyyliesteri

1,46 g (6 mmol) 7-amino-3-metoksimetyyli-3-kefeemi-
4-karboksyylihappoa suspendoitiin 30 ml:aan vedetöntä me-
tyleenikloridia ja jäällä jäähdyttäen (DBU). 30 minuutin
30 kuluttua tiputettiin 1,66 g (6,5 mmol) α -2,2-dimetyylipro-
pionihappojodietyyliesteriä ja sekoitettiin edelleen 2
tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Imusuodatettiin saostu-
neesta jäännöksestä erilleen ja raakatuote kromatografoi-
tiin (SiO₂:tolueeni/etikkaesteri = 1:1). Saatiin 1,3 g (58
35 %) otsikonyhdistettä.

Esivaihe 2

7-bromiasetyyliasetamido-3-metoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionylioksi)-etyyliesteri

5 Liuokseen, jossa oli 0,26 ml (3,5 mmol) diketeeniä
20 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia tiputettiin -40 °C:ssa 0,17 ml (3,5 mmol) bromia ja sekoitettiin 30 edelleen 30 minuutin ajan. Tämän jälkeen tiputettiin liuos, jossa oli 1,3 g esivaiheessa 1 saatua yhdistettä ja 460 mg
10 (3,5 mmol) N-trimetyylisilyyli)asetamidia 10 ml:ssa metyleenikloridia ja sen jälkeen kun oli sekoitettu 30 minuutin ajan haihdutettiin liuos. Raakatuotteen kromatografioinnin (SiO₂:tolueeni/etikkaesteri= 1:1) jälkeen saatiin 0,9 g tuotetta.

15 Esivaihe 3

7-(2-bromiasetyyli-2-hydroksi-iminoasetamido)-3-metoksimetyyli-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionylioksi)-etyyliesteri

20 Liuos, jossa oli 0,9 g (1,7 mmol) esivaiheessa 2 saatua yhdistettä 10 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia ja 5 ml:ssa etikkahappoa jäähdytettiin -10 °C:een ja lisättiin 182 mg (2,6 mmol) natriumnitriittiä 1,5 ml:ssa vettä. Sen jälkeen kun oli sekoitettu 30 minuutin ajan - 5 °C:ssa, lisättiin lopuksi 162 mg (2,7 mmol) ureaa ja sekoitettiin edelleen 30 minuutin ajan. Sen jälkeen kun oli
25 lisätty 10 ml vettä, orgaaninen faasi erotettiin, pestiin useita kertoja vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin ja liuotin tislattiin. Saatiin 580 mg (63 %) otsikonyhdistettä. 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-metoksimetyyli-3-kefeemi-
30 4-karboksyylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionylioksi)etyyliesteri

35 Liuokseen, jossa oli 0,57 g (1 mmol) esivaihetta 3 5 ml:ssa dimetyyliasetamidia lisättiin 5 °C:ssa 92 mg (1,2 mmol) tioureaa ja sekoitettiin huoneen lämpötilassa 1 tunnin ajan.

Lopuksi liuokseen lisättiin 50 ml 3-%:ista natriumvetykarbonaattiliuosta ja 3,8 g natriumkloridia, muodostuva sakka imusuodatettiin ja tämä liuotettiin 15 ml:aan etikkaesteriä ja 5 ml:aan asetonia. Orgaaninen faasi pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla, liuotin poistettiin tislaamalla, jäännöstä hierrettiin dietyylieetteri kanssa ja näin saatiin 135 mg (24 %) haluttua otsikonyhdistettä, joka oli identtinen menetelmävaihtotoehdon a) tai b) mukaan saadun tuotteen kanssa.

Esimerkki 1a

7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylilihapo- α -(2,2-dimetyylipropionyylioksi)etyyliesteri diastereomeerien erotus

Vaihe 1

7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksietoksi-iminoasetamido)-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionyylioksi)etyyliesterin puhtaat diastereomeerit

Liuokseen, jossa oli 14,8 g (20,3 mmol) 7-[2-(2-trityyliaminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-(1-metyyli-1-metoksi)etoksi-iminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksylihappoa 100 ml:ssa vedetöntä metyleenikloridia, tiputettiin 3 ml (20,3 mmol) 1,8-diatsabisyklo-(5,4,0)-undek-7-eeniä (DBU). Liuos jäähdytettiin lopuksi 0 °C:een ja lisättiin 6,7 g (26,4 mmol) α -2,2-dimetyylipropionihappojodietyyliesteriä. Sekoitettiin vielä 2 tuntia 0 °C:ssa, lopuksi liuotin poistettiin tislaamalla vakuumissa ja jaettiin etikkaesterin ja veden välillä. Orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Liuos haihdutettiin, ja molempien diastereomeerien seosta sisältävä kiinteä jäännös (19,1 g) kromatografoitiin (900 g SiO₂:ta; tolueeni/etikkaesteri = 5+1; ensimmäisen diastereomeerin eluoinnin jälkeen tolueeni/etikkaesteri = 4+1). Tällä tavalla saadaan 2,8 g ensimmäistä diastereomeeriä (R_f-arvo = 0,75; to-

lueeni/etikkaesteri = 1+1) ja 3,2 g toista diastereomeeriä (R_f -arvo = 0,7) yhtenäisenä muotona.

Vaihe 2

5 [7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-imino-asetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo- α -(2,2-dimetyylipropionyylioksi)etyyliesterin puhtaat diastereomeerit

Kumpikin vaiheessa 1 saaduista diastereomeereistä liuotettiin 10 ml:aan muurahaishappoa, lisättiin 2,5 ml
10 vettä ja sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa. Lopuksi imusuodatettiin muodostuneesta trifenyylkarbinolista erilleen, ja suodos haihdutettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin lopuksi 100 ml:aan etikkaesteriä, uutettiin kyl-
lästetyllä natriumvetykarbonaattiliuoksella, orgaaninen
15 faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja poistettiin tislamalla vakuuissa. Jäännöstä hierrettiin di-isopropyyleetterin kanssa. Edelleenpuhdistusta varten kiteytettiin uudelleenetikkahappo-n-butyylesteri/di-isopropyyleetteristä. Diastereomeeri I: 1,2 g 2,8 g:sta vaihetta 1.

20 Sp.: 166 °C:sta alkaen (hajoten)

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,15 (9H, s, tert.-butyyli) 1,46 (3H, d, CH-CH₃), 3,19 (3H, s, OCH₃), 3,56 (2H),
AR-systeemi, J = 6 Hz, S-CH₂-), 4,15 (2H, d, CH₂OCH₃), 5,21
25 (1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5,83 (1H, m, H-7), (1H s, tiatsolii-H) 6,87 (1H, q, O-CH-O), 7,1 (2H, leveä s, NH₂), 9,5 (1H, d, J = 8 Hz, -NH), 11,3 (1H, s, oksiimi-H).

Diastereomeeri II; 1 g 3,2 g:sta vaihetta 1.

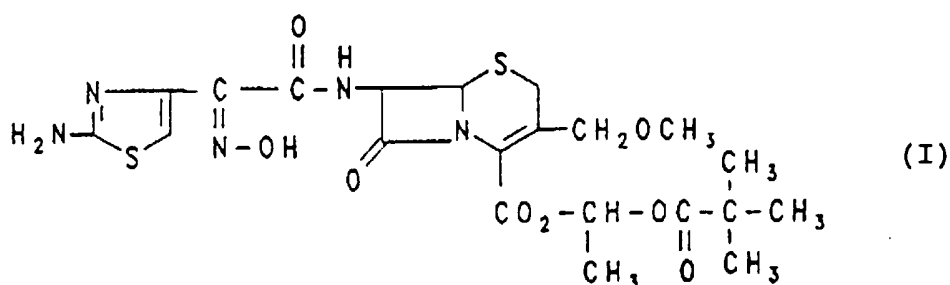
Sp.: 138 °C:sta alkaen (hajoten)

30

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 1,15 (9H, s, tert.-butyyli) 1,47 (3H, d, CH-CH₃), 3,2 (3H, s, OCH₃), 3,54 (2H),
AB-systeemi, J = 6 Hz, S-CH₂-), 4,13 (2H, s, CH₂OCH₃), 5,19
(1H, d, J = 6 Hz, H-6), 5,82 (1H, m, H-7), 6,64 (1H, s,
35 tiatsoli-H) 6,93 (1H, q, O-CH-O), 7,1 (2H, leveä s, NH₂), 9,5 (1H, d, J = 8 Hz, -NH), 11,3 (1H, s, oksiimi-H).

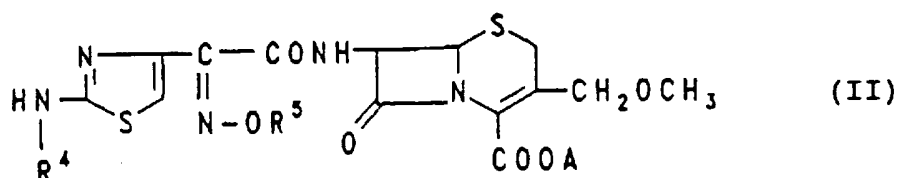
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen 7-[2-(2-aminotiatsol-4-yyli)-2-(Z)-hydroksi-iminoasetamido]-3-(metoksimetyyli)-3-kefeemi-4-karboksyylihappo-[α -(2,2-dimetyylipropionylioksi)etyyli]esterin diastereomeerin I valmistamiseksi, jolla on kaava

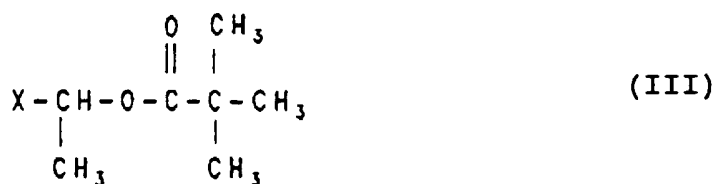


ja sen fysiologisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) yhdiste, jolla on kaava

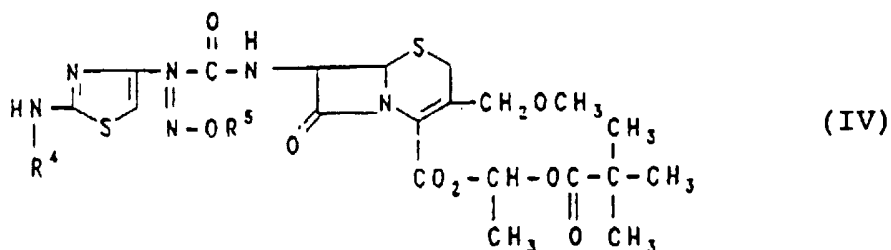


jossa R^4 on aminoryhmän suojaryhmä, R^5 on helposti lohkaistava ryhmä ja A on kationi, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa X on poistuva ryhmä, yhdisteen, jolla on kaava

5

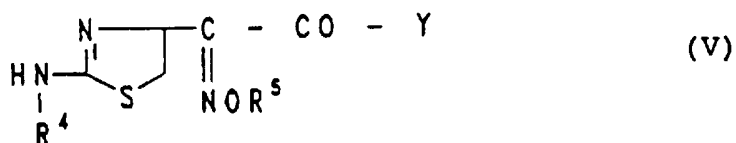


10

jossa R^4 ja R^5 ovat edellä määritellyt, diastereomeeriseokseksi, minkä jälkeen diastereomeerit erotetaan toisistaan kromatografisesti, tai

(b) yhdiste, jolla on kaava

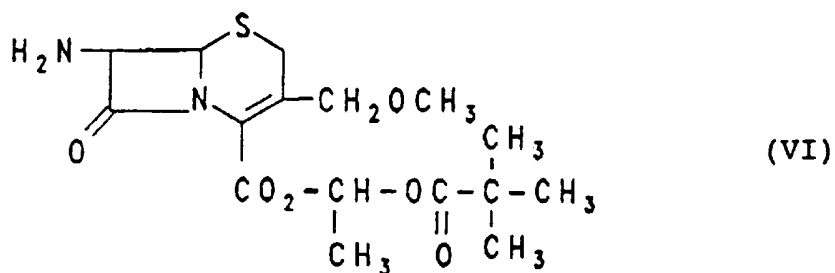
15



20

jossa R^4 :llä ja R^5 :llä on edellä oleva merkitys ja Y on aktivoiva ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

25



30

tai tämän yhdisteen suolan kanssa kaavan IV mukaisen yhdisteen diastereomeeriseokseksi, minkä jälkeen diastereomeerit erotetaan toisistaan kromatografisesti, ja vähemmän

35

poolisen kaavan IV mukaisen diastereomeerin ryhmät R^4 ja R^5 lohkaistaan käsittelemällä trifluorietikkahapolla, muura-
haishapolla tai laimealla suolahapolla, ja

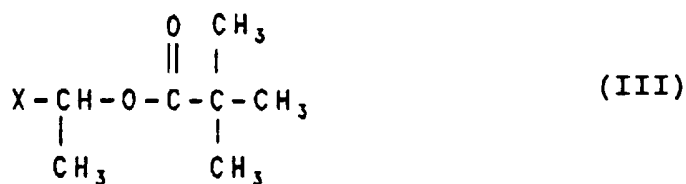
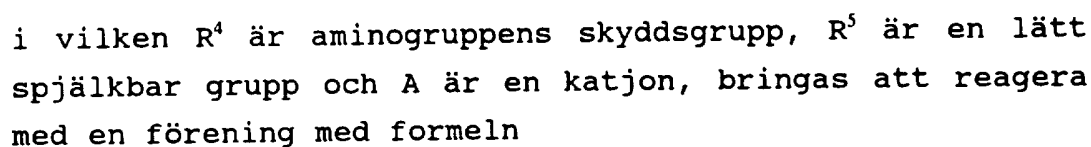
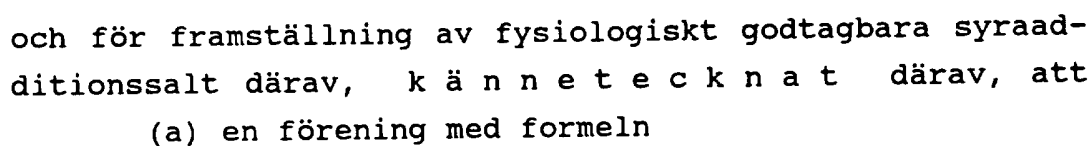
5 haluttaessa saatu yhdiste muutetaan fysiologisesti
hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että X on fenyylisulfonyylioksi-,
p-tolueenisulfonyylioksi- tai metyylisulfonyylioksiryhmä
tai kloori, bromi tai jodi.

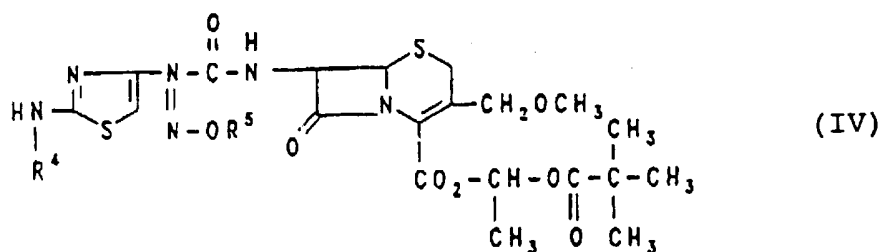
10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että R^4 on formyyl-, klooriasetyy-
li-, bromiasetyyli-, triklooriasetyyli-, bentsyylioksikar-
bonyyli-, t-butoksikarbonyyli- tai trityyliryhmä ja R^5 on
bentshydriyli-, trityyli-, tetrahydropyranyyli- tai 1-me-
15 toksi-1-metyylietyyliryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että X on jodi, R^4 on trityyliryhmä
ja R^5 on 1-metoksi-1-metyylietyyliryhmä ja ryhmät R^4 ja R^5
lohkaistaan muurahaishapolla.

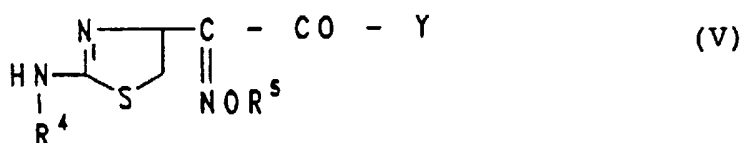
1. Förfarande för framställning av en terapeutiskt användbar diastereomer I av 7-[2-(2-aminotiazol-4-yl)-2-(Z)-hydroxiiminoacetamido]-3-(metoximetyl)-3-kefem-4-karboxylsyra-[α -(2,2-dimetylpropionyloxi)etyl]ester med formeln



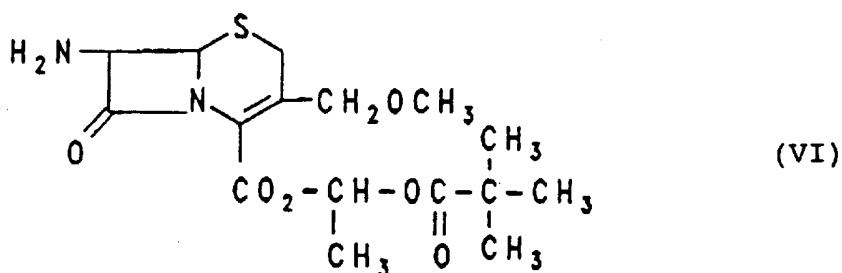
i vilken X är en avgående grupp, till en diastereomer-
blandning av en förening med formeln



10 i vilken R^4 och R^5 är ovan definierade, varefter diastereo-
merer separeras från varandra kromatografiskt, eller
(b) en förening med formeln



20 i vilken R^4 och R^5 har den ovan givna betydelsen och Y är
en aktiverande grupp, bringas att reagera med en förening
med formeln



eller ett salt av denna förening till en diastereomer-
blandning av en förening med formeln IV, varefter diaste-
reomererna separeras från varandra kromatografiskt, och

35

grupperna R^4 och R^5 i den mindre polära diastereomeren med formeln IV spjälks genom behandling med trifluorättiksyra, myrsyra eller svag saltsyra, och

5 om så önskas, förvandlas den erhållna föreningen till sitt fysiologiskt godtagbara syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att X är en fenylsulfonyloxi-, p-toluensulfonyloxi- eller metylsulfonyloxigrupp eller klor, brom eller jod.

10 3. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att R^4 är en formyl-, kloracetyl-, bromacetyl-, trikloracetyl-, bensyloxikarbonyl-, t-butoxi-karbonyl- eller tritylgrupp och R^5 är en benshydryl-, tri-tyl-, tetrahydropyranyl- eller 1-metoxi-1-metyletylgrupp.

15 4. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e - t e c k n a t därav, att X är jod, R^4 är en tritylgrupp och R^5 är en 1-metoxi-1-metyletylgrupp och grupperna R^4 och R^5 spjälks med myrsyra.